

تأثیر داروی بوپروپیون در ایجاد رفتار بوکشیدن (Sniffing) از طریق مکانیسم دوپامینرژیک در موشهای صحرایی نر

محمد رضا حجتی،* اکبر پژهان**

چکیده:

اثر بوپروپیون، یک داروی ضد افسردگی، بر رفتار بوکشیدن (Sniffing) در موشهای صحرایی نر مورد آزمایش قرار گرفت. دوزهای مختلف بوپروپیون (۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی گرم در کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی (i.p.) تزریق شد. بوپروپیون به صورت وابسته به دوز، رفتار بوکشیدن را ایجاد کرد. آنتاگونیست گیرنده SCH 23390، D₁ (۰/۰۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۱ میلی گرم در کیلوگرم) یا آنتاگونیست گیرنده D₂ Sulpiride (۵، ۱۲/۵ و ۲۵ میلی گرم در کیلوگرم) رفتار بوکشیدن حاصل از بوپروپیون را کاهش داد. کاربرد توأم هر دو دارو نیز کاهش بیشتری را در بروز رفتار بوکشیدن باعث شد. تیمار حیوانات با رزبین (۲/۵ میلی گرم در کیلوگرم) ۱۸ ساعت قبل، به نهنائی یا توأم با آلفا - متیل - پارانیروزین (۲۵۰ میلی گرم در کیلوگرم) نیز کاهش معنی داری را در رفتار بوکشیدن نشان داد. آنتاگونیست گیرنده α (فنوکسی بنزامین)، آنتاگونیست گیرنده β (پروپرانولول) در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم در کیلوگرم، قبل از تزریق داروی اصلی هیچیک پاسخ بوپروپیون را کاهش ندادند. تزریق آنروپین، آنتاگونیست موسکارینی کولینرژیک در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم در کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق بوپروپیون نه تنها رفتار بوکشیدن را کاهش نداد بلکه باعث افزایش رفتار شد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که بوپروپیون از راه مکانیسم غیر مستقیم دوپامینرژیک سبب بروز رفتار بوکشیدن می شود.

واژه های کلیدی: بوپروپیون، آنتاگونیست های دوپامین، رزبین، بوکشیدن، موش های صحرایی

مقدمه:

اکسیداز بی اثر است (۱۰، ۳). بوپروپیون همانند آمفتامین در جوندگان باعث القاء فعالیت لکوموتوری (۱۰)، در موش های صحرایی سبب بی اشتهاپی (۱۳) و تغییر درجه حرارت بدن می شود (۱۲) و در موش های سوری باعث ایجاد رفتار Climbing می شود (۱۵، ۶، ۵). پیشنهاد شده است که اثرات اخیر دارو از راه سیستم دوپامینرژیک میانجیگری می شود. اگر چه دارو از نظر

بوپروپیون یک داروی ضد افسردگی با اثرات جانبی کم است که اثر ضد افسردگی آن در مطالعات مختلف مورد تایید قرار گرفته است (۱۶، ۹، ۸، ۲، ۱). مکانیسم عمل این دارو هنوز به خوبی روشن نیست. در مطالعات حیوانی مشخص شده است که دارو باز جذب دوپامین را بسیار بیشتر از باز جذب نوراپی نفرین و سروتونین مهار می سازد (۴) ولی بر رهائش آمین و فعالیت مونو آمین

*عصر هیأت علمی گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (مؤلف مسئول)

**عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی - دانشکده علوم پزشکی سبزوار

ساختمانی به آمفتامین شبیه است ولی فاقد اثرات فارماکولوژیکی یک داروی شبه آمفتامینی در CNS است (۶). از آنجا که در مطالعات دیگری نقش گیرنده‌های دوپامینی در بروز رفتار بوکشدن پیشنهاد شده است (۱۴) در این مطالعه اثر بوپروپیون روی این رفتار مورد ارزیابی قرار گرفت تا مشخص شود آیا دارو می‌تواند رفتار بوکشدن را ایجاد کند یا خیر و اگر می‌تواند آیا گیرنده‌های دوپامینی در ایجاد آن نقشی دارند یا خیر.

مواد و روشها:

برای انجام آزمایشات از موش‌های صحرایی (Rat) از جنس نر و در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های مخصوص و به تعداد ۸ موش در هر قفس، در درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتیگراد و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری می‌شدند. آب و غذا در تمام اوقات بجز نیم ساعت قبل از آزمایش در دسترس حیوانات بود.

ارزیابی رفتار:

رفتارهای مختلف کلیشه‌ای (stereotypy) از جمله بوکشدن (sniffing)، لیسیدن (licking) و دندان سائیدن (gnawing) با استفاده از روش‌های نمره دادن (scoring) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۳، ۱۴، ۱۵) که در این مطالعه نیز از این روش استفاده شد. در هنگام انجام آزمایش هر حیوان به طور انفرادی زیر قفس‌های مخصوص فلزی به ابعاد $30 \times 20 \times 20$ سانتی‌متر قرار می‌گرفت. آیینی‌ای در زیر قفس امکان مشاهده مستقیم رفتار حیوان را در جهت‌های مختلف به ما می‌داد. برای عادت دادن به شرایط جدید، حیوان را نیم ساعت قبل از آزمایش در داخل قفس نگه داشته و سپس داروی مورد نظر تزریق می‌شد. موش‌ها به مدت یک ساعت تحت آزمایش قرار می‌گرفتند و در هر دقیقه رفتار مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. به این صورت که اگر رفتار در حیوان

مشاهده نمی‌شد نمره صفر، اگر به صورت منقطع دیده می‌شد نمره ۱ و مشاهده روند بصورت پیوسته و مداوم نمره ۲ داده می‌شد. جمع امتیازات را در طول یک ساعت بدست آورده و میانگین حداقل ۸ موش صحرایی محاسبه و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

داروها:

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

بوپروپیون (Wellcome)، SCH 23390 (ساخت شرکت Research biochemical)، سولپیراید (شرکت Delagrang)، فنوکسی بنزامین (شرکت Smith Kline & French)، پروپرانولول (ICI)، آتروپین سولفات (شرکت E.Merch)، آلفا - متیل - پارا - تیروزین (شرکت Sigma) و رزپین (شرکت Ciba-Geigy). بجز رزپین و سولپیراید که ابتدا در یک قطره اسیداستیک گلاسیال و سپس در آب مقطر حل می‌شدند، سایر داروها در آب مقطر حل شدند. تمام داروها به صورت داخل صفاقی (i.p.) و در حجم 1 ml/kg تزریق گردیدند.

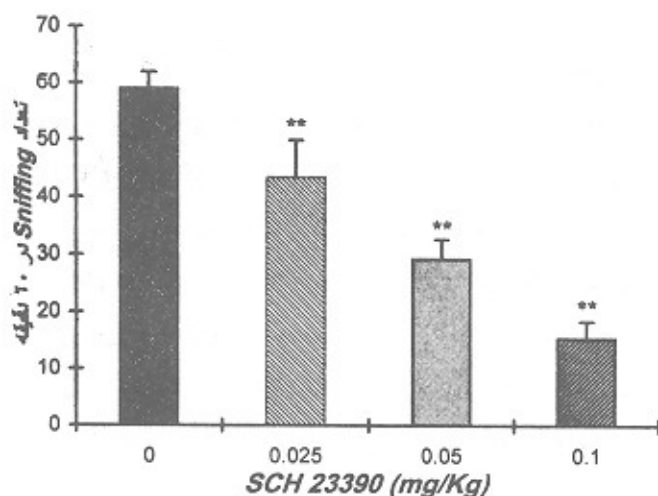
تجزیه و تحلیل آماری:

برای هر غلظت دارو، میانگین و انحراف معیار محاسبه شد. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون ANOVA و به دنبال آن آزمون Newman-Keuls استفاده گردید. اختلافات با $P < 0.05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

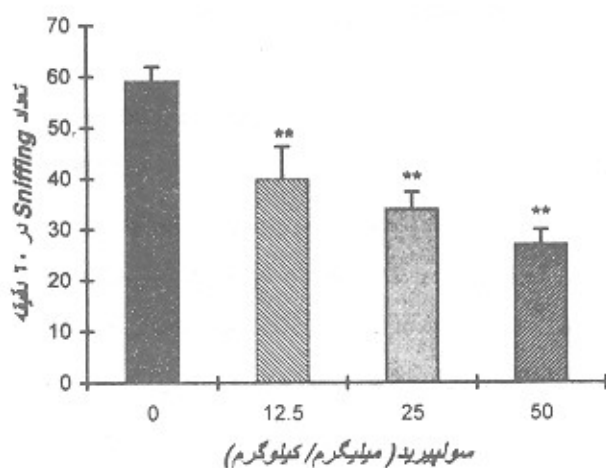
الف) بوپروپیون رفتار بوکشدن را در موش‌های صحرایی نر ایجاد کرد.

در نمودار شماره ۱ مدت زمان اثر داروی بوپروپیون در دوزهای مختلف ۵ تا ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم نشان

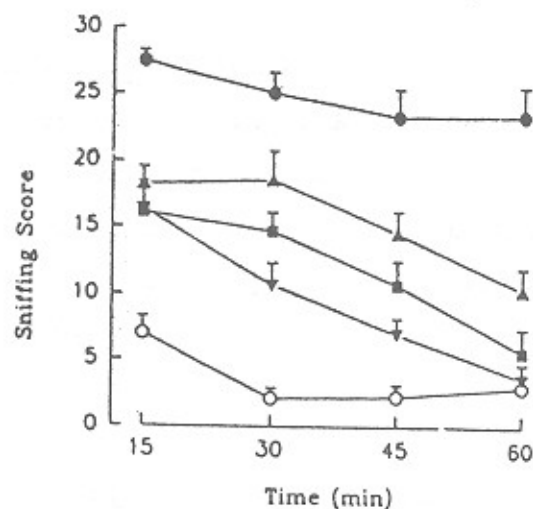


نمودار شماره ۳: نمودار اثر SCH 23390 بر رفتار بو کشیدن حاصل از بوپروپیون. تزریق بوپروپیون (۲۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی در موش‌های صحرایی تیمار شده توسط SCH 23390، آنتاگونیست گیرنده‌های D₁، در دوزهای ۰/۰۲۵، ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی‌گرم در کیلوگرم، رفتار Sniffing را به طور معنی دار کاهش داد. $P < 0.01$

حیوانات، سالین (۱ ml/kg) یا بوپروپیون (۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) تزریق شد. دارو به صورت وابسته به دوز رفتار بو کشیدن را ایجاد کرد (نمودار شماره ۲). حداکثر پاسخ در دوز ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم مشاهده شد.

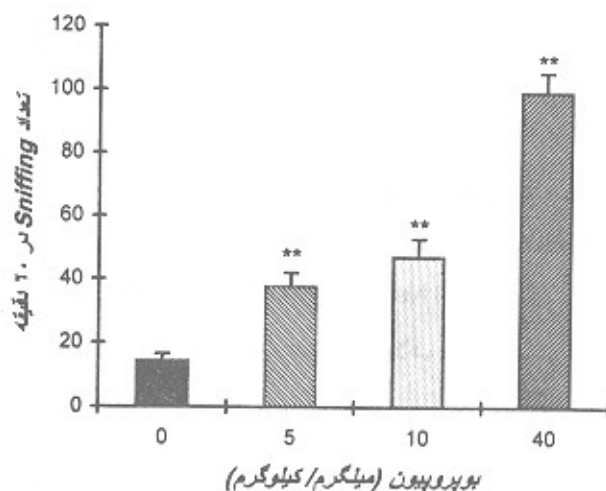


نمودار شماره ۴: نمودار اثر Sulpiride بر رفتار بو کشیدن حاصل از بوپروپیون. تزریق بوپروپیون (۲۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی در موش‌های صحرایی تیمار شده توسط Sulpiride، (آنتاگونیست گیرنده‌های D₂)، در دوزهای ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم، رفتار بو کشیدن را به طور معنی دار کاهش داد. $P < 0.01$



نمودار شماره ۱: منحنی زمان اثر بوپروپیون بر رفتار بو کشیدن. در این شکل منحنی با شاخص (O) نشان دهنده تزریق سالین (۱ ml/kg, i.p)، تزریق بوپروپیون در دوز ۵ mg/kg (▼)، تزریق بوپروپیون در دوز ۱۰ mg/kg (▲) بوپروپیون در دوز ۲۰ mg/kg (●) و بوپروپیون در دوز ۴۰ mg/kg می‌باشد.

داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، اثر دارو طی ۶۰ دقیقه پس از زمان تزریق دارو اندازه‌گیری شد که در پایان ۶۰ دقیقه اثر دارو کمتر بوده است. به همین دلیل در این تحقیق تنها در مدت ۶۰ دقیقه پس از تزریق بوپروپیون، رفتار مورد نظر اندازه‌گیری می‌شد. به



نمودار شماره ۲: نمودار دوز - پاسخ اثر بوپروپیون بر رفتار بو کشیدن. تزریق بوپروپیون در دوزهای ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، به صورت وابسته به دوز باعث ایجاد رفتار بو کشیدن شد. حداکثر پاسخ در دوز ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم مشاهده و دوز ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به عنوان ED₅₀ انتخاب شد. $P < 0.01$

جدول شماره ۱: اثر آنتاگونیستها، رزپین، یا رزپین به علاوه AMPT روی رفتار Sniffing حاصل از بوپروپیون

دارو	دوز (mg/ml/kg)	تعداد Sniffing در ۶۰ دقیقه (SEM ± میانگین)	P در مقایسه با سالین	P در مقایسه با سالین + بوپروپیون
محلول سالین	۱	۱۲/۲۰ ± ۲/۲۱	—	۰/۰۰۱
بوپروپیون	۲۰	۶۱/۹۱ ± ۵/۷۴	۰/۰۱	NS
سالین	۱	۵۹/۰۸ ± ۲/۹۳	۰/۰۱	NS
بوپروپیون + پروپرانول	۵	۵۳/۱۳ ± ۳/۱۷	۰/۰۱	NS
بوپروپیون + پروپرانول	۱۰	۶۰ ± ۲/۸۵	۰/۰۱	NS
فنوکسی بنز آمین	۵	۵۰/۲۵ ± ۲/۸۸	۰/۰۱	NS
بوپروپیون + فنوکسی بنز آمین	۱۰	۵۲/۸۷ ± ۵/۱۵	۰/۰۱	NS
آتروپین	۵	۷۳/۸۷ ± ۳/۲۵	۰/۰۱	۰/۰۵
بوپروپیون + آتروپین	۱۰	۷۶ ± ۵/۹۲	۰/۰۱	۰/۰۵
رزپین	۲/۵	۸۵۰ ± ۲/۱۹	NS	۰/۰۱
بوپروپیون + رزپین	۲/۵			
AMPT+	۲۵۰			
بوپروپیون + AMPT+	۲۰	۰ ± ۰	۰/۰۵	۰/۰۱

به موش‌های صحرایی بصورت داخل صفاقی (i.p.) سالین یا بوپروپیون تزریق شد. گروه‌های دیگر قبل از تزریق بوپروپیون داروهای سالین، پروپرانولول، فنوکسی بنز آمین، آتروپین، رزپین یا آلفا - متیل - پاراتیروزین (AMPT) را دریافت کردند (n=8).

NS= not significant

ب) اثرات آنتاگونیست‌های دوپامینی روی بوکشیدن حاصل از بوپروپیون

سولپیراید (۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم) پاسخ بوپروپیون را به طور معنی داری کاهش داد (نمودارهای شماره ۳ و ۴). ترکیب توأم SCH 23390 (۰/۰۵ میلی گرم در کیلوگرم) و سولپیراید (۵۰ mg/kg) پاسخ را به

آنالیز واریانس داده‌ها، اختلاف معنی داری بین گروه‌های حیوانات تیمار شده با SCH 23390، سولپیراید و گروه کنترل نشان داد. تیمار حیوانات با SCH 23390 (۰/۰۲۵، ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی گرم در کیلوگرم) یا

مقدار بیشتری کاهش داد.

ج) اثرات آنتاگونیست‌های آدرنوسپتور و کولینوسپتور، رزپین به تنهایی، رزپین به علاوه آلفا - متیل - پاراتیروزین روی بوکشیدن حاصل از بوپروپیون

آنالیز واریانس داده‌ها، اختلاف معنی داری را بین حیوانات دریافت کننده سالین، بوپروپیون، بوپروپیون به علاوه رزپین، بوپروپیون به علاوه رزپین و آلفا - متیل پاراتیروزین و بالاخره بوپروپیون به علاوه آنتاگونیست‌ها نشان داد. تجزیه و تحلیل بیشتر نشان داد که تیمار حیوانات با فتوکسی بنزامین یا پروپرانولول تغییر معنی داری در اثر بوپروپیون روی بوکشیدن ایجاد نکرد (جدول شماره ۱).

تیمار حیوانات با آتروپین (مهارگر گیرنده‌های کولینرژیک) اثر بوپروپیون روی بوکشیدن را تقویت کرد. تخلیه نرون‌های مونوآمینرژیک بوسیله رزپین به تنهایی اثر بوپروپیون روی بوکشیدن را کاهش داد و تزریق رزپین توأم با آلفا - متیل - پاراتیروزین اثر بوپروپیون روی رفتار بوکشیدن را به صفر رساند (جدول شماره ۱).

بحث:

مشخص شده است که بوپروپیون مهارگر باز جذب دوپامین بوده و نیز اثرات رفتاری مختلفی را از طریق سیستم دوپامینرژیک میانجیگری می‌کند. داروهایی که دارای خواص دوپامینی هستند قادر به ایجاد رفتارهای استریوتایپی (کلیشه‌ای) مثل بوکشیدن می‌باشند (۱۴).

در این تحقیق بوپروپیون سبب بروز این رفتار شد. SCH 23390 و سولیپراید به ترتیب آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های D_1 و D_2 دوپامینی و نیز کاربرد توأم آنها این رفتار را کاهش داد. بوپروپیون در تجربیات

رفتاری مختلف نشان داده است که از طریق فعال کردن سیستم دوپامینرژیک عمل می‌کند (۴، ۶، ۱۰، ۱۲، ۱۴) و این تحقیق نیز دخالت این سیستم را مورد تایید قرار می‌دهد. از آنجا که هر دو آنتاگونیست رفتار را کاهش دادند می‌توان فرض کرد که هر دو گیرنده D_1 و D_2 در بروز رفتار بوکشیدن حاصل از بوپروپیون نقش دارند.

درمان حاد با رزپین موجب کاهش رفتار شد و کاربرد توأم آن با آلفا - متیل - پاراتیروزین پاسخ را به صفر رساند. این ممکن است نشان دهنده یک اثر غیر مستقیم سیستم دوپامینرژیک در عمل بوپروپیون باشد که با کارهای دیگران نیز تایید می‌شود (۱۵).

از آنجا که هیچکدام از آنتاگونیست‌های آلفا و بتا آدرنرژیک نتوانستند رفتار حاصل از بوپروپیون را کاهش دهند، دخالت مکانیسم‌های α و β آدرنرژیک نامحتمل بنظر می‌رسد.

آتروپین، نه تنها پاسخ بوپروپیون را کاهش نداد بلکه آن را به طور معنی داری افزایش داد. مشخص شده است که فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی قادر است رهایش دوپامین را در استریاتوم مهار کند (۵). بنابراین، آتروپین بر عکس، ممکن است رهایش دوپامین را افزایش دهد و این ممکن است توضیحی برای اثر آتروپین فراهم آورد. به هر حال در باره نقش آتروپین در این امر نیاز به تحقیق بیشتری است. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که بوپروپیون به صورت غیر مستقیم با تحریک سیستم دوپامینرژیک سبب بروز رفتار بوکشیدن در موش‌های صحرایی نر می‌شود.

تشکر و قدردانی:

این پژوهش با راهنمایی جناب آقای دکتر محمد رضا زرین دست و با استفاده از امکانات دانشگاه تربیت مدرس انجام شد و بدینوسیله از همکاری آقایان دکتر سهراب حاجی زاده و دکتر یعقوب فتح الهی کمال تشکر و امتنان را دارم.

References:

- 1- Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry*, 50: 256-61, 1989.
- 2- Dewan MJ.; Anand VS. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis*, 187(2): 96-101, 1999.
- 3- Fernando JC.; Hoskins B.; Ho IK. The role of dopamine in behavioral super sensitivity to muscarinic antagonists following cholinesterase inhibition. *Life Sci*, 39: 2169-76, 1986.
- 4- Ferris RM.; White ID.; Russel A.; Beaman OJ.; et al. The effects of bupropion HCl on uptake of biogenic amines and on inhibition of MAO. *Fed Prog*, 37: 481-5, 1978.
- 5- Ferris RM.; Cooper BR.; Maxwell RA. Studies of bupropions mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*, 44: 74-8, 1983.
- 6- Hamilton MJ.; Smith PR.; Peck AW. Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamine on performance, subjective, feelings autonomic variables and electroencephalogram in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 15: 367-74, 1983.
- 7- Havemann U.; Magnus B.; Moller HG.; Kuschinsky K. Individual and morphological differences in the behavioral response to apomorphine in rat. *Psychopharmacol*, 90: 40-8, 1966.
- 8- Reimberr FW.; Cunningham LA.; Batey SR.; Johnston JA.; et al. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained - release bupropion tablets versus placebo in depressed out-patient. *Clin Ther*, 20(3): 505-16, 1998.
- 9- Settel EC Jr. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry*, 59(4): 32-6, 1998.
- 10- Soroko FE.; Mehta NB.; Maxwell RA.; Ferris RM.; et al. Bupropion hydrochloride ((+) a-1- butylamino - 3-chloro-propiphen HCl): a novel antidepressant agent. *J Pharm Pharmacol*, 29: 767-70, 1977.
- 11- Van Ree JM.; Wolternik G. Injection of low doses of apomorphine into the nucleus accumbens of rats reduces locomotor activity. *Eur J Pharmacol*, 72: 107-11, 1981.
- 12- Zarrindast MR.; Abolfathi-araghi F. Effects of bupropion on core body temperature of mice. *Psychopharmacology*, 106: 248-52, 1992.
- 13- Zarrindast MR.; Hosseini-nia. Anorectic and behavioral effects of bupropion. *Gen Pharmacol*, 19: 201-4, 1988.
- 14- Zarrindast MR.; Naghashi H. Bromocriptine requires D₁ receptor stimulation for the expression of sniffing behavior in rats. *J Psychopharmacol*, 5: 160-5, 1991.
- 15- Zarrindast MR.; Khajenabi Y.; Pourgholami MH. Bupropion-induced climbing through D₁ and D₂ dopamine receptor activation. *Med J Islam Rep Iran*, 6: 285-9, 1993.
- 16- Zung WWK. Review of placebo controlled trials with bupropion. *J Clin Psychiatry*, 44: 104-14, 1983.